## **PCT**

#### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/37894 A1 A61K 31/557 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. September 1998 (03.09.98) PCT/EP98/01047 (21) Internationales Aktenzeichen: (81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, (22) Internationales Anmeldedatum: 24. Februar 1998 (24.02.98) NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, (30) Prioritätsdaten: FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 28. Februar 1997 (28.02.97) DE 197 08 049.9 Veröffentlicht (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK Mit internationalem Recherchenbericht. GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen. (72) Erfinder (fitr alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): BEUMB, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DB). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). BELLER, Klaus-Dieter, Schulstrasse 18, D-79341 Kenzingen (DE). GRIMMINGER, Friedrich; Grabenstrasse 5, D-35510 Butzbach (DE). SUTTORP, Norbert; Blankenfeld 56, D-35578 Wetzlar (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUDT, Christian [DE/DE]; Schützenstrasse 20, D-78462 Konstanz (DE). BYK GULDEN LOMBERG (74) Gemeinsamer Vertreter:

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATION OF PDE INHIBITORS AND ADENYLATE CYCLASE AGONISTS OR GUANYL CYCLYSE AGONISTS

CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2,

(54) Bezeichnung: SYNERGISTISCHE KOMBINATION VON PDE-HEMMERN UND ADENYLATCYCLASE-AGONISTEN BZW.
GUANYLCYCLYSE-AGONISTEN

#### (57) Abstract

The invention concerns the combined use of PDE inhibitors and adenylate cyclase or guanylate cyclase agonists for treating certain pathological states, such as pulmonary hypertonia.

### (57) Zusammenfassung

D-78467 Konstanz (DE).

Die Erfindung betrifft die kombinierte Anwendung von PDE-Hemmern und Adenylatcyclase-Agonisten bzw. Guanylatcyclase-Agonisten zur Behandlung bestimmter Krankheitszustände wie beispielsweise der Pulmonalen Hypertonie.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	<b>K</b> S	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR	Prankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidechan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Technol
BA	Bosnien-Herzegowina	GB	Georgien	MD	Republik Moldan	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadechikistan
BR	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn .	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL.	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	FT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NB	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
a	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumânico		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	Ц	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dinemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
RR	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
	AM AT AU AZ BA BB BB BB BF BC CC CC CC CM CN CC CD CD CD CD CD CD	AM Armenien AT Osterreich AU Australien AZ Aserbaidechan BA Bomien-Herzegowina BB Barbados BB Belgien BF Burkina Faso BG Bulgarien BJ Benin BR Brasilien BY Belarus CA Kanada CF Zentralafrikanische Republik CG Kongo CH Schweiz CI Côte d'Ivoire CM Kamerun CN China CU Kuba CZ Tschechische Republik DE Deutschland DK Dinemark	AM Amenien FI AT Österreich FR AU Australien GA AZ Aserbaidschan GB BA Bomien-Herzegowina GR BB Barbados GH BB Belgien GN BF Burkina Faso GR BG Bulgarien HU BJ Benin IE BR Brasilien II BY Belarus IS CA Kanada IT CF Zentralsfrikanische Republik JP CG Kongo KE CH Schweiz KG CI Côte d'Ivoire KP CM Kamerun CN China KR CU Kuba KZ CZ Tschechische Republik LC DE Deutschland LI DK Dönemark LK	AM Armenien FI Finnland AT Österreich FR Prankreich AU Australien GA Gabum AZ Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich BA Bomien-Herzegowina GR Georgien BB Barbados GH Ghana BB Belgien GN Guinea BF Burkina Faso GR Griechenland BG Bulgarien HU Ungarn BJ Benin IE Irland BR Brasilien II. Israel BY Belarus IS Island CA Kanada IT halien CF Zentralafrikanische Republik JP Japan CG Kongo KE Kenia CH Schweiz KG Kirgisistan CI Côte d'Ivoire KP Demokratische Volkarepublik CM Kanerun CN China KR Republik Korea CU Kuba CZ Tschechische Republik LC St. Lacia DB Deatschland DK Dänemark LK Sri Lauka	AM Armenien FI Finnland LT AT Osterreich FR Prankreich LU AU Australien GA Gabun LV AZ Aserbaiduchan GB Vereinigtes Königreich MC BA Bomien-Herzegowina GR Georgien MD BB Barbados GH Ghana MG BB Belgien GN Guinea MK BF Burkina Faso GR Griechenland BG Bulgarien HU Ungarm ML BJ Benin IE Irland MN BR Brasilien II. Israel MR BY Belarus IS Island MW CA Kanada IT halien MX CF Zentralafrikanische Republik JP Japam NE CG Kongo KE Kenia NL CH Schweiz KG Kirgisistan NO CI Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ CM Kamerun KR CK Republik Korea PL CU Kuba KR Republik Korea PT CU Kuba KR Republik Korea RO CZ Tschechische Republik LC St. Lacia RO DK Diloemark LK Sri Lanka SE	AM Armenien FI Finnland LT Linnen AT Österreich FR Prankreich LU Luxemburg AU Australien GA Gabun LV Lettland AZ Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich MC Monaco BA Bomien-Herzegowina GR Georgien MD Republik Moldan BB Barbados GH Ghana MG Madagaskar BB Belgien GN Guinea MK Die ehemalige jugoslawische BF Burkina Faso GR Griechenland Republik Mazedonien BG Bulgarien HU Ungarn ML Mali BJ Benin IE Irland MN Mongolei BR Brasilien IIL Israel MR Mauretanien BY Belarus IS Island MW Malawi CA Kanada IT halien MX Mexiko CF Zentralafrikanische Republik JP Japun NR Niger CG Kongo KE Kenia NL Niederlande CH Schweiz KG Kirgisistan NO Norwegen CI Cöte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Neusceland CM Kanerun KR Republik Korea PT Portugal CU Kuba KZ Kasachstan RO Rumanien CZ Tschechische Republik LC St. Lacia RU Russische Föderation DK Dinemark LK Sri Lanka SE Schweden	AM Armenien FI Famhand LT Litauen SK AT Österreich FR Prankreich LU Luxemburg SN AU Australien GA Gabum LV Lettland SZ AZ Aserbaidschan GB Vereinigtes Königreich MC Monaco TD BA Bomien-Herzegowlan GE Georgien MD Republik Moldan TG BB Barbados GH Ghana MG Madagaskar TJ BB Belgien GN Gumea MK Die ehemalige jugoslawische TM BF Burkina Faso GR Griechenland Republik Mazedonien TR BG Bulgarien HU Ungarn ML Mali TT BJ Benin IE Irland MN Mongolei UA BR Brasilien II. Israel MR Mauretanien UG BY Belarus IS Island MW Malawi US CA Kanada IT halien MX Mexiko CF Zentralafrikanische Republik JP Japan NE Niger UZ CG Kongo KE Kenia NL Niederlande VN CH Schweiz KG Kirgisistan NO Norwegen YU CI Côte d'Ivoire KP Demokratische Volksrepublik NZ Neusecland ZW CM Kamerun KR Republik Korea PT Pottugal CU Kuba KZ Kasachstan RO Rumknien CZ Techechische Republik LC St. Lacia RU Russische Föderation DK Discemark LK Sri Lanka SE Schweden

SYNERGISTISCHE KOMBINATION VON PDE-HEMMERN UND ADENYLATCYCLASE-AGONISTEN BZW. GUANYLCYCLYSE-AGONISTEN

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Kombination bestimmter bekannter Wirkstoffe zu therapeutischen Zwecken.

### Bekannter technischer Hintergrund

Bei den in der erfindungsgemäßen Kombination angewandten Substanzen handelt es sich um bekannte Wirkstoffe aus der Klasse der PDE-Hemmer sowie aus der Klasse der Adenylatcyclase-Agonisten und der Guanylatcyclase-Agonisten. Ihre kombinierte Anwendung im erfindungsgemäßen Sinn zu therapeutischen Zwecken ist im Stand der Technik noch nicht beschrieben.

### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die kombinierte Anwendung von PDE-Hemmern einerseits sowie Adenylatcyclase-Agonisten oder Guanylatcyclase-Agonisten andererseits bei der Behandlung von Krankheitszuständen, die auf akuter oder chronischer Obstruktion von Gefäßen und/oder Bronchien, akuter oder chronischer Entzündung und/oder Oedembildung beruhen.

PDE-Hemmer im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen, die durch Hemmung der Phosphodiesterasen den Abbau von zyklischem AMP (cAMP) bzw. zyklischem GMP (cGMP) verlangsamen, was zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP bzw. cGMP führen kann

Als PDE-Hemmer im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen in erster Linie solche Substanzen infrage, die der Klasse der PDE3-Hemmer, der Klasse der PDE4-Hemmer und/oder der Klasse der PDE5-Hemmer zuzurechnen sind, insbesondere solche Substanzen, die als Mischtypen von PDE3/4-Hemmern oder als Mischtypen von PDE3/4/5-Hemmern bezeichnet werden können.

Beispielhaft seien solche PDE-Hemmer genannt, wie sie in den folgenden Patentanmeldungen und Patenten beschrieben bzw. beansprucht sind:

DE1470341, DE2108438, DE2123328, DE2305339, DE2305575, DE2315801, DE2402908, DE2413935, DE2451417, DE2459090, DE2646469, DE2727481, DE2825048, DE2837161, DE2845220, DE2847621, DE2934747, DE3021792, DE3038166, DE3044568, EP000718, EP0008408, EP0010759, EP0059948, EP0075436, EP0096517, EP0112987, EP0116948, EP0150937, EP0158380,

EP0161632, EP0161918, EP0167121, EP0199127, EP0220044, EP0247725, EP0258191, EP0272910, EP0272914, EP0294647, EP0300726, EP0335386, EP0357788, EP0389282, EP0406958, EP0426180, EP0428302, EP0435811, EP0470805, EP0482208, EP0490823, EP0506194, EP0511865, EP0527117, EP0626939, EP0664289, EP0671389, EP0685474, EP0685475, EP0685479, JP92234389, JP94329652, JP95010875, US4963561, US5141931, WO9117991, WO9200968, WO9212961, WO9307146, WO9315044, WO9315045, WO9318024, WO9319068, WO9319720, WO9319747, WO9319749, WO9319751, WO9325517, WO9402465, WO9406423, WO9412461, WO9420455, WO9422852, WO9425437, WO9427947, WO9500516, WO9501980, WO9503794, WO9504045, WO9504046, WO9505386, WO9508534, WO9509623, WO9509624, WO9509627, WO95 09836, WO9514667, WO9514680, WO9514681, WO9517392, WO9517399, WO9519362, WO9522520, WO9524381, WO9527692, WO9528926, WO9535281, WO9535282, WO9600218, WO9601825, WO9602541, WO9611917, DE3142982, DE1116676, DE2162096, EP0293063, EP0463756, EP0482208, EP0579496, EP0667345 und WO9307124.

Hervorzuheben sind solche PDE-Hemmer, wie sie in den Patentanmeldungen bzw. Patenten EP0163965, EP0393500, EP0510562, EP0553174, WO9501338 und WO9603399 beansprucht sind.

Als beispielhafte PDE5-Hemmer seien genannt RX-RA-69, SCH-51866, KT-734, Vesnarinon, Zaprinast, SKF-96231, ER-21355, BF/GP-385, NM-702 und Sildenafil.

Als beispielhafte PDE4-Hemmer seien genannt RO-20-1724, DENBUFYLLIN, ROLIPRAM, OXAGRE-LAT, NITRAQUAZON, Y-590, DH-6471, SKF-94120, MOTAPIZON, LIXAZINON, INDOLIDAN, OLPRI-NON, ATIZORAM, KS-506-G, DIPAMFYLLIN, BMY-43351, ATIZORAM, AROFYLLIN, FILAMINAST, PDB-093, UCB-29646, CDP-840, SKF-107806, PICLAMILAST, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, TIBENELAST, SB-210667, SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179 und GW-3600, CDP-840, insbesondere MOPIDAMOL, ANAGRELID, IBUDILAST, AMRINON, PIMOBENDAN, CILO-STAZOL, QUAZINON und N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzamid.

Als beispielhafte PDE3-Hemmer seien genannt SULMAZOL, AMIPIZON, CILOSTAMID, CARBAZERAN, PIROXIMON, IMAZODAN, CI-930, SIGUAZODAN, ADIBENDAN, SATERINON, SKF-95654, SDZ-MKS-492, 349-U-85, EMORADAN, EMD-53998, EMD-57033, NSP-306, NSP-307, REVIZINON, NM-702, WIN-62582 und WIN-63291, insbesondere ENOXIMON und MILRINON.

Als beispielhafte PDE3/4-Hemmer seien genannt BENAFENTRIN, TREQUINSIN, ORG-30029, ZAR-DAVERIN, L-686398, SDZ-ISQ-844, ORG-20241 und EMD-54622, insbesondere TOLAFENTRIN.

Adenylatcyclase-Agonisten (AC-Agonisten) im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen, die über das Enzym Adenylatcyclase die Synthese von cAMP beschleunigen, was zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP führt.

Als AC-Agonisten seien neben den spezifischen Prostaglandinen beispielsweise Adenosin, endothelspezifische Wachstumsfaktoren (VEGF) und ß-Agonisten, vor allem ß2-Sympathomimetika, genannt. Unter den ß2-Sympathomimetika seien vor allem solche selektiv wirkende Substanzen genannt, die nur eine geringe kardiale Wirkung haben und daher auch in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden. Als entsprechende ß2-Sympathomimetika seien beispielsweise genannt: Salbutamol, Tulobuterol, Terbutalin, Carbuterol, Pirbuterol, Isoxsuprin, Reproterol, Clenbuterol, Fenoterol, Bamethan, Hexoprenalin, Formoterol, Salmeterol, Picumeterol, Rimiterol, Procaterol, Bambuterol, Bitolterol, Mabuterol, Clorprenalin, Isoetarin, Etanterol, Imoxiterol, Naminterol, Salmefamol und Zinterol. Insbesondere seien solche AC-Agonisten genannt, wie sle in den Patentanmeldungen EP0222413, EP0404652, DE2702553, DE2840142 und EP0011591 beschrieben bzw. beansprucht sind. Als beispielhafte AC-Agonisten seien genannt KT-734, NKH-477, PACAP-38 sowie insbesondere lloprost und Epoprostenol.

Guanylatcyclase-Agonisten (GC-Agonisten) im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen, die über das Enzym Guanylatcyclase die Synthese von cGMP beschleunigen, was zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cGMP führt.

Als GC-Agonisten seien neben dem atrialen natriuretischen Faktor (ATF) bzw. dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) alle durch Biotransformation Stickstoffmonoxid (NO) bildende Substanzen genannt, insbesondere Nitrate (wie z.B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Pentaerythrittetranitrat, Sinitrodil) oder Sydnonimine (wie z.B. Molsidomin).

Eine Beschleunigung der Synthese (durch den AC-Agonisten bzw. durch den GC-Agonisten) kann ebenso wie eine Hemmung des Abbaus (durch den PDE-Hemmer) zu einer relativen Steigerung der intrazellulären Konzentration von cAMP und cGMP führen.

Die daraus folgenden biologischen Effekte der Kombination sind an zellulären Modellsystemen nicht zwangsläufig additiv oder sogar überadditiv. Überraschenderweise wurde an der isoliert perfundierten Lunge des Kaninchens ein deutlich überadditiver synergistischer Effekt auf den experimentellen pulmonalen Hochdruck beobachtet.

Die unerwartete, überadditive Steigerung der Wirkung eines AC-Agonisten bzw. eines GC-Agonisten auf die Höhe und Dauer des pulmonalen Blutdrucks durch die gleichzeitige Gabe eines PDE-Hemmers zeigt eine besondere Eignung für die Behandlung von Krankheitszuständen wie z.B. pulmonale Hypertonie. Darüber hinaus kann von einer Dauerbehandlung mit einer solchen Kombination eine positive

Beeinflussung der chronischen Veränderungen des Gefäßsystems oder des Bronchialsystems ("Remodeling") erwartet werden. Dies gilt für sämtliche Krankheitszustände, die durch eine chronische Angiopathie charakterisiert sind.

Durch die erfindungsgemäße Kombination von PDE-Hemmer und AC-Agonist bzw. GC-Agonist können die Einzelkomponenten in Konzentrationen verwendet werden, die alleine wenig oder gar nicht wirksam sind. Hierdurch werden Nebenwirkungen der Einzelkomponenten, die bei den eigenwirksamen Konzentrationen von PDE-Hemmer oder AC-Agonist bzw. GC-Agonist bei alleiniger Gabe auftreten würden, durch die niedrige Konzentration in der Kombination vermieden.

Darüber hinaus sind die Effekte der Kombination überraschenderweise auch noch deutlich länger anhaltend als die Effekte der Einzelkomponenten.

Als Krankheitszustände, die durch die erfindungsgemäße Kombination behandelt werden können, seien beispielsweise genannt: Pulmonale Hypertonie, chronische Obstruktion von Gefäßen und Atemwegen (bei Resistenz oder Überempfindlichkeit gegen relaxierende AC-Agonisten - z.B. zur Bronchorelaxation - kann deren Wirkung bei kleineren Konzentrationen durch die zusätzliche Gabe von geeigneten PDE-Hemmern verstärkt werden), irreversible Obstruktionen von Gefäßen und Bronchien (als Folge von Entzündungserkrankungen wie z.B. Asthma werden durch Proliferationsreize verschiedene Zellen zum Wachstum angeregt, was zur chronischen Verengung der Gefäße und der Bronchien führt; durch die erfindungsgemäße Kombination wird das Zellwachstum verlangsamt und die als "irreversibel" bekannten Obstruktionen in Gefäß und Bronchien können reduziert werden), Retinopathie, Nephropathie, diabetische Angiopathie, Oedembildung sowie Entzündungen (die transpulmonale Lymphozytenkinetik und der Granulozyteneinstrom) können wirkungsvoll verhindert werden.

Eine Ausgestaltung der Erfindung ist die kombinierte Anwendung eines PDE-Hemmers ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vesnarinon, Zaprinast und Sildenafil und eines Guanylatcyclase-Agonisten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus ANP und NO (durch Biotransformation gebildet) zur Behandlung der obengenannten Krankheitszustände.

Eine bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung ist die kombinierte Anwendung eines PDE-Hemmers ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zardaverin und Tolafentrin und eines Adenylatcyclase-Agonisten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus lloprost und Epoprostenol zur Behandlung der obengenannten Krankheitszustände.

"Kombinierte Anwendung" im Sinne der vorliegenden Erfindung ist so zu verstehen, daß die Einzelkomponenten in an sich bekannter und gewohnter Weise gleichzeitig (in Form eines Kombinationsarzneimittels), mehr oder weniger zeitgleich (aus getrennten Verpackungseinheiten) oder nacheinander (direkt nacheinander oder aber auch mit größerem zeitlichen Abstand) verabfolgt werden können.

Bei mehr oder weniger zeitgleicher Verabfolgung der Einzelkomponenten aus getrennten Verpakkungseinheiten und bei der nacheinander erfolgenden Applikation der Einzelkomponenten kann gewünschtenfalls eine unterschiedliche Applikationsform gewählt werden. Beispielsweise kann die eine Komponente inhalativ verabreicht werden, während die andere Komponente durch Infusion verabfolgt wird.

Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in einer für die Dosierung der Einzelkomponenten üblichen Größenordnung, wobei aufgrund der sich gegenseitig positiv beeinflussenden und verstärkenden Einzelwirkungen die jeweiligen Dosierungen bei der kombinierten Gabe der Wirkstoffe gegenüber der Norm verringert werden können. Als beispielhafte Dosierungen für AC-Agonisten können (bei inhalativer Gabe am Patienten) für Iloprost 100 - 500 μg/kg Körpergewicht genannt werden. Für den PDE3/4-Hemmer Zardaverin beispielsweise liegt die sonst übliche Dosierung bei 100 - 200 μg/kg Körpergewicht, wobei die erfindungsgemäße synergistische Wirkung tierexperimentell (isoliert perfundierte und ventilierte Kaninchenlunge) bereits bei Dosen von umgerechnet 1 - 20 μg/kg Körpergewicht beobachtet wird.

Beim PDE3/4 Hemmer Tolafentrin konnte in tierexperimentellen Ansätzen in der isoliert perfundierten und ventilierten Kaninchenlunge mit 20 μmol/l eine 50%ige Senkung des (PGF2α-induzierten) pulmonalarteriellen Drucks (PAP) beobachtet werden. In Gegenwart von aerosoliertem Iloprost (170 - 510 ng/kg Kaninchenlunge) wird PAP für die 2-3fache Zeit der 15 min Inhalation um ca. 30% erniedrigt. Bei kombinierter Zugabe von Iloprost und 0.1 μmol/l Tolafentrin wurde PAP um >70% erniedrigt. Dieser überadditive Effekt der Kombination hielt über die Dauer des Experiments von 3h unvermindert an. Für die kombinierte Anwendung von Iloprost und Tolafentrin ist damit sowohl eine mehrfache Wirkungsverstärkung als auch eine deutliche Wirkungsverlängerung dokumentiert.

### **Patentansprüche**

- PDE-Hernmer kombiniert mit einem Adenylatcyclase-Agonisten oder einem Guanylatcyclase-Agonisten zur Anwendung bei der therapeutischen Behandlung von Krankheitszuständen, die auf akuter oder chronischer Obstruktion von Gefäßen und/oder Bronchien, akuter oder chronischer Entzündung und/oder Oedembildung beruhen.
- 2. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen PDE3-, PDE4- oder PDE5-Hemmer handelt.
- Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen Mischtyp PDE3/4-Hemmer handelt.
- 4. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen Mischtyp PDE3/4/5-Hemmer handelt.
- Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um einen Mischtyp PDE3/4-Hemmer oder einen Mischtyp PDE3/4/5-Hemmer handelt und daß der Kombinationspartner ein Adenylatcyclase-Agonist ist.
- 6. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem PDE-Hemmer um Tolafentrin handelt.
- Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Adenylatcyclase-Agonisten um lioprost oder Epoprostenol handelt.
- 8. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Krankheitszuständen um Pulmonale Hypertonie handelt.
- Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Tolafentrin kombiniert mit lloprost oder Epoprostenol zur Behandlung der Pulmonalen Hypertonie angewandt wird.
- 10. Kombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß Tolafentrin in einer Dosis verabfolgt wird, die bei alleiniger Gabe von Tolafentrin ohne Kombinationspartner keine therapeutische Wirkung entfaltet.

Inte Ional Application No PCT/EP 98/01047

A. CLASS IPC 6	A61K31/557		
According t	to International Patent Classification (IPC) or to both national classification.	ication and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
	ocumentation searched (classification system followed by classifica-	tion symbols)	
IPC 6	A61K		
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields se	arched
Electronic o	tata base consulted during the international search (name of data t	base and, where practical, search terms used	)
C DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	······································	
Category °			
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the n	elevant passages	Relevant to claim No.
X	BUERKE M. ET AL: "Synergistic probability of the phosphore inhibitor Piroximone and Iloprosessations, 1992, 37/SUPPL.	odiesterase st"	1,2,7
	SWITZERLAND, XP002071735 see abstract		
X	O'GRADY J ET AL: "A CHEMICALLY ANALOG 9-BETA METHYLCARBACYCLIN SIMILAR EFFECTS TO EPOPROSTENOL PROSTACYCLIN PROSTAGLANDIN I-2 BR J CLIN PHARMACOL, 18 (6). 1981985). 921-934., XP002071736 see page 921, paragraph 3	WITH IN MAN"	1,7
		-/	
X Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	N Battan tamit a superior	<u> </u>
	tegories of cited documents:	X Patent family members are listed	an earnex.
"A" docume	ent defining the general state of the art which is not be of particular relevance	"I" later document published after the inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or th	the application but
"E" earlier of filling d	document but published on or after the international late	invention "X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot	claimed invention
which citation	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified)	Involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the o cannot be considered to involve an in	cument is taken alone salmed invention
** other i	ent published prior to the international filing date but	document is combined with one or moments, such combination being obvious in the art.	ore other such docu- us to a person skilled
	nan the priority date claimed actual completion of theinternational search	"&" document member of the same patent  Date of mailing of the international sea	
}	6 July 1998	31.07.98	•
Name and r	mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Leherte, C	

tne Bonel Application No PCT/EP 98/01047

	INION) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
K	CRUTCHLEY D J ET AL: "Effects of Prostacyclin Analogs on the Synthesis of Tissue Factor, Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-1-beta in Human Monocytic THP-1 Cells"	1,7
	JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 271 (1). 1994. 446-451., XP002071737 see page 449, column 1, paragraph 2	·
	CRUTCHLEY D J ET AL: "PROSTACYCLIN ANALOGUES INHIBIT TISSUE FACTOR EXPRESSION IN THE HUMAN MONOCYTIC CELL LINE THP-1 VIA A CYCLIC AMP-DEPENDENT MECHANISM" ARTERIOSCLER THROMB, 12 (6). 1992. 664-670., XP002071738 see page 669, column 1, paragraph 2	1,7
	RIVA C M ET AL: "ILOPROST INHIBITS NEUTROPHIL-INDUCED LUNG INJURY AND NEUTROPHIL ADHERENCE TO ENDOTHELIAL MONOLAYERS" AM J RESPIR CELL MOL BIOL, 3 (4). 1990. 301-310., XP002071739 see page 308, column 1, line 3 - column 2, line 1	1,7
	US 4 721 729 A (SKUBALLA WERNER ET AL) 26 January 1988 see column 7, line 15 - line 39	1
	WO 96 06612 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 7 March 1996 see abstract	1,2
		·

International application No.
PCT/EP 98/01047

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
•	
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
	Due to the great number of the compositions defined in the claim, the search was made about the basic idea of the application and the examples mentioned in the description.
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	emational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remar	k on Protest
	No protest accompanied the payment of additional search fees.

Information on patent family members

Inti Ional Application No PCT/EP 98/01047

Patent document cited in search report	ì	Publication date	1	Patent family member(s)	Publication date
US 4721729	A	26-01-1988	DE	3405181 A	22-08-1985
			AU	.567205 B	12-11-1987
			AU	3861485 A	15-08-1985
			CS	8500951 A	15-01-1987
			DK	56285 A	11-08-1985
			EP	0153274 A	28-08-1985
			FI	850519 A	11-08-1985
			JP	60188336 A	25-09-1985
WO 9606612	Α	07-03-1996	US	5602110 A	11-02-1997
			AU	3541595 A	22-03-1996

PCT/EP 98/01047

	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K31/557		
	temationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas	sifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbo	le )	
IPK 6	A61K		
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoffgehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchlerten Gebiete	falion
Während de	er internationalen Recherche konsultlerte elektronische Datenbank (N	ame der Datenbank und evtl. verwendete S	Suchbegriffe)
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		- <del> </del>
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BUERKE M. ET AL: "Synergistic plinhibitory effect of the phosphod inhibitor Piroximone and Iloprost AGENTS ACTIONS, 1992, 37/SUPPL. (SWITZERLAND, XP002071735 siehe Zusammenfassung	liesterase	1,2,7
X	O'GRADY J ET AL: "A CHEMICALLY S ANALOG 9-BETA METHYLCARBACYCLIN W SIMILAR EFFECTS TO EPOPROSTENOL PROSTACYCLIN PROSTAGLANDIN I-2 IN BR J CLIN PHARMACOL, 18 (6). 1984 1985). 921-934., XP002071736 siehe Seite 921, Absatz 3	ITH MAN"	1,7
	tere Veröffentlichungen eind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besonden  *A* Veröffe aber n  *E* älteres Anmel  *L* Veröffe scheir ander sollog  *O* Veröffe eine B  *T>* Veröffe dem b	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : nttichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, sicht als beeonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen iddedatum veröffentlicht worden ist ntlichung, die geelgnet ist, einen Prioritätsanspruch zweifeihaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, senutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ntlichung, die vor dem internationslen Anmeldedatum, eber nach seanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	T Spätere Veröffentlichung, die nach deminternationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht bollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipe oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden  "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindun kann nicht als auf erfindertscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mittelner oder mehreren anderen Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist  "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist	
Deturn des	Abachlueses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Re	cherchenberichts
1	6.Juli 1998		31.07.98
Name und i	Postanechrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäieches Patentamt, P.B. 5818 Patentiean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevoilmächtigter Bediensteter  Leherte, C	

htte ionales Aldenzeichen
PCT/EP 98/01047

		PCI/EP 98	5/0104/
C.(Fortsetz: Kategorie*	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angebe der in Betracht komme	ada Tañ-	Torr Assessed to
Kategone	Description of Associating and Associating Somet August and association (Callet Village) det to Refuscit Komme	nden Telle	Betr. Anepruch Nr.
X	CRUTCHLEY D J ET AL: "Effects of Prostacyclin Analogs on the Synthesis of Tissue Factor, Tumor Necrosis Factor—alpha and Interleukin—1—beta in Human Monocytic THP-1 Cells" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 271 (1). 1994. 446-451., XP002071737 siehe Seite 449, Spalte 1, Absatz 2		1,7
X	CRUTCHLEY D J ET AL: "PROSTACYCLIN ANALOGUES INHIBIT TISSUE FACTOR EXPRESSION IN THE HUMAN MONOCYTIC CELL LINE THP-1 VIA A CYCLIC AMP-DEPENDENT MECHANISM" ARTERIOSCLER THROMB, 12 (6). 1992. 664-670., XP002071738 siehe Seite 669, Spalte 1, Absatz 2		1,7
X	RIVA C M ET AL: "ILOPROST INHIBITS NEUTROPHIL-INDUCED LUNG INJURY AND NEUTROPHIL ADHERENCE TO ENDOTHELIAL MONOLAYERS" AM J RESPIR CELL MOL BIOL, 3 (4). 1990. 301-310., XP002071739 siehe Seite 308, Spalte 1, Zeile 3 - Spalte 2, Zeile 1		1,7
x	US 4 721 729 A (SKUBALLA WERNER ET AL) 26.Januar 1988 siehe Spalte 7, Zeile 15 - Zeile 39		1
X	WO 96 06612 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 7.März 1996 siehe Zusammenfassung		1,2

memationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/01047

Feld I Bernerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchlerbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:  1. Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen. zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Ansprüche Nr.     weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich     Wegen der großen Zahl der durch den Anspruchwortlaut definierten
Verbindungen wurde die Recherche für den Grundgedanken der Anmeldung und die in der Beschreibung erwähnten Beispiele durchgeführt.
Ansprüche Nr.     weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handett, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
<ol> <li>Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtlertigt h\u00e4tte, hat die Internationale Recherchenbeh\u00f6rde nicht zur Zahlung einer solchen Geb\u00fchr aufgefordert.</li> </ol>
Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen ertaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs  Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte onales Aldenzeichen
PCT/EP 98/01047

lm Recherchenbericht angeführles Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4721729	Α	26-01-1988	DE	3405181 A	22-08-1985
			AU	567205 B	12-11-1987
			AU	3861485 A	15-08-1985
			CS	8500951 A	15-01-1987
			DK	56285 A	11-08-1985
			EΡ	0153274 A	28-08-1985
			FI	850519 A	11-08-1985
			JP	60188336 A	25-09-1985
WO 9606612	Α	07-03-1996	US	5602110 A	11-02-1997
			AU	3541595 A	22-03-1996